

Aus der Universitätsfrauenklinik Basel

(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. R. Wenner

Milzovar und Adrenalektomie bei der kastrierten weiblichen Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

PETER JORDAN

von Mümliswil (Kt. Solothurn)

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1958

Aus der Universitätsfrauenklinik Basel

(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. R. Wenner

Milzovar und Adrenalektomie bei der kastrierten weiblichen Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

PETER JORDAN

von Mümliswil (Kt. Solothurn)



VERLAG P. G. KELLER – WINTERTHUR 1958

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Professor
Dr. Th. Koller.

Datum der Promotion: 20. Dezember 1956.

*Meinen lieben Eltern
gewidmet*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0090

Die widersprechenden Berichte verschiedener Autoren über die Resultate der Milzimplantation von Ovarien bei Ratten sowie die in neuerer Zeit bekannt gewordenen engen Zusammenhänge zwischen Nebennierenrinden- und Sexualhormonen veranlassten uns, einige dieser Versuche zu wiederholen und zu erweitern.

Schon die ersten Hormonforscher befassten sich eingehend mit der Wechselwirkung von Hypophyse und Ovar. Evans, Long und Aschheim (1, 2) beobachteten schon in den Jahren 1921—1926 ovarielle Veränderungen wie Ovulation und Bildung von Gelbkörpern nach Applikation von Vorderlappenextrakten. 1931 gelang es Hisaw und Mitarbeitern aus diesen Hypophysenextrakten zwei verschiedene gonadotrope Prinzipie zu isolieren, welche heute als Follikelstimulationsfaktor oder FSH und Luteinisationsfaktor oder LH bekannt sind. Nach Desclin (3) werden beide diese Hormone in den basophilen Zellen der Hypophyse sezerniert und sind als Glykoproteine histochemisch nachweisbar. Dadurch kann die alte Auffassung, wonach das LH von den eosinophilen Zellen der Hypophyse abgesondert wird, als widerlegt gelten. Die Rolle des Prolactins als angeblich luteotroper Faktor (4) ist noch umstritten und ausserdem für die Problemstellung dieser Arbeit ohne Bedeutung.

Obwohl M. Aron (5) Unterschiede der gonadotropen Hypophysenhormone bezweifelt, sind seine Einwände nicht genügend überzeugend, um die klassische Auffassung zu verdrängen.

Der weibliche Zyklus beruht auf einem engen Zusammenarbeiten der Hypophyse einerseits und der Gonaden andererseits. Nach Wegnahme der Gonaden konnte kein wirklicher hypophysärer Rhythmus mehr festgestellt werden (6). Hingegen zeigten schon Moore und Price und andere in den Jahren 1930—1935, dass nach der Gabe von oestrogenen Stoffen die Gonaden der so behandelten weiblichen Tiere atrophieren und der Vorderlappen einen stark reduzierten Gehalt an den beiden gonadotropen Hormonen hat. Brouha (7) folgerte daraus seine berühmte Hypothese von den Beziehungen zwischen der Hypophyse und den Gonaden.

1933 implantierte Lipschütz (8) Hypophysen von kastrierten Rattenweibchen in unreife weibliche Ratten und fand bei diesen eine bedeutend stärkere Luteinisierung der Ovarien als bei Kontrolltieren mit Implantation von normalen Hypophysen. Auch Greep und Jones (9) bestätigten 1950 die Anhäufung des LH in der Kastratenhypophyse.

Diese Tatsachen führten zu zwei Versuchsanordnungen:

- a) Die Parabiosetechnik
- b) Die Milzimplantation

ad a) Die Parabioseversuche, 1862 von Bert eingeführt (10), wurden zunächst von Sauerbruch und Heide (11), dann auch von Nissen (12) zum Studium von Stoffwechsel, Infektion und Verbrennung gebraucht. Möller Christensen fand 1935 (13) bei der parabiotischen Vereinigung eines hypophysektomierten mit einem kastrierten Weibchen beim nicht kastrierten Tier vergrösserte Ovarien mit zahlreichen Follikeln, keine Gelbkörper, einen grossen Uterus und eine stark verhornte Vagina, einem Oestrus entsprechend. Die gleichen Versuche wurden von Biddulph und Meyer (14) und von Greep und Jones (9) ausgeführt. Auch diese Autoren schlossen bei gleichem Resultat auf eine starke FSH-Abgabe der Kastratenhypophyse. Als Kritik an diesen Arbeiten ist einzuwenden, dass eine relativ grosse Verbindung der beiden Tiere besteht. Es wurde nämlich die sogenannte Coelioanastomose gemacht, das heisst eine weitgehende Verbindung der Bauchhöhlen der beiden Tiere. Dabei wurden ausgedehnte Gefässanastomosen beobachtet, die zwar nicht eine vollständige Gewebсмischung der beiden Tiere, wohl aber den Übertritt von Stoffen erlauben, die einem Partner künstlich zugeführt und im andern chemisch nachgewiesen werden können (13). Demnach steht also sicher die Kastratenhypophyse unter dem Einfluss des Ovars des Parabionten. Wir haben in diesem Falle keine strikte Isolierung von Ovarien und Hypophyse und die Resultate sprechen auch, wie wir später sehen werden, für eine gewisse oestrogene Wirkung auf die Kastratenhypophyse.

Aus solchen Versuchen wurde der Schluss gezogen, dass die Hypophyse, welche nicht unter der Wirkung des Oestrogen steht, hauptsächlich FSH und kein oder nur ganz wenig LH sezerniert. Auf diese Theorie werden wir noch zurückkommen und zeigen, dass dies zumindest bei Ratten nicht zutrifft.

ad b) Die Technik der Milzimplantation stützt sich auf die Tatsache, dass die meisten Hormone, insbesondere die Steroide, in der Leber inaktiviert werden. Zondek stellte das schon 1934 (15) bei der Implantation eines Ovars ins Mesenterium eines Kastraten fest. Samuels und McColley (16) fanden ebenfalls eine Inaktivierung in vitro, wobei nach ihren Ausführungen die Geschwindigkeit des Abbaus beim Menschen am kleinsten, bei der Ratte am grössten ist. Gestützt auf diese Tatsache hatte Lipschütz (17) den Gedanken, die Wechselwirkung zwischen Ovar und Hypophyse an ein und demselben Tier zu studieren, indem er den kastrierten Weibchen

ein Ovar in die Milz implantierte. Unter der Voraussetzung, dass keine Verwachsungen zwischen der Bauchwand und dem Implantat entstehen, kann man annehmen, dass sämtliche vom Ovar ausgeschiedenen Hormone in der Leber inaktiviert werden und somit die Hypophyse ohne jeden Einfluss von ovariellen Wirkstoffen bleibt.

Mit anderen innersekretorischen Drüsen wurden gleiche Versuche in den Jahren 1950—1952 im Instituto Nacional de Endocrinologia Buenos Aires von De Pasqualini und Manzini ausgeführt (18). Diese Versuche gelangen hauptsächlich mit Ratten, während die Resultate mit Meerschweinchen schwankend und nicht zu deuten waren. Dabei wurde festgestellt, dass bei Implantation von Thyreoidea beim thyreoidektomierten bzw. von Nebennieren beim adrenektomierten Tier (vorausgesetzt dass keine Verwachsungen bestanden) die Implantate stark an Grösse zunahmen und histologisch in einem Zustand der gesteigerten Sekretion sich befanden. Dies weist darauf hin, dass beim Fehlen der entsprechenden Hormone im grossen Kreislauf die jeweiligen „-trogen“ Hormone der Hypophyse vermehrt sezerniert werden. Interessanterweise bildeten sich bei adrenektomierten und gleichzeitig kastrierten Weibchen die in die Milz implantierten Nebennieren nur selten aus.

Bei den entsprechenden Versuchen mit Ovarien wirkt nun der Faktor erschwerend, dass die Hypophyse mindestens zwei gonadotrope Hormone von ganz verschiedener Wirkung absondert. Biskind und Biskind (19) fanden 1944 eine starke Luteinisierung des in die Milz implantierten Ovars bei Ratte und Maus. Dies steht also im krassen Gegensatz zu der von Greep und Jones (9) nach ihren Parabioseversuchen aufgestellten Theorie der übermässigen FSH-Ausscheidung. Lipschütz und Mitarbeiter (17) wiederholten diese Experimente an Meerschweinchen und erhielten hier erst nach längerer Zeit eine unregelmässige Luteinisierung des Implantates sowie zystische und hämorrhagische Umwandlung der Follikel. Dies scheint nach neueren Auffassungen darauf zu beruhen, dass bei ihren Versuchen nicht alles Oestrogen vom grossen Kreislauf ferngehalten wurde. Ob dies an einer Leistungsschwäche der Meerschweinchenleber oder an minimalen Verwachsungen zwischen Implantat und Bauchwand lag, kann hier nicht entschieden werden. Die teilweise starke Hypertrophie von Uterus und Vagina bei ihren Versuchstieren spricht jedenfalls unseres Erachtens doch für eine gewisse oestrogene Wirkung. Dass das implantierte Ovar trotzdem unter Bildung von Follikeln gewachsen ist, würde nach den Versuchen von Kempff (20) darauf beruhen, dass nur sehr minimale Oestrogenmengen zur Hypophyse gelangten, die wohl die Ausschüttung des LH bremsen,

nicht aber diejenige des FSH! Heller und Mitarbeiter (21) fanden beim Milzovar im Gegensatz zu Kastraten keinen vermehrten Gehalt an Gonadotropinen in der Hypophyse. Diese Autoren schliessen auf einen Abbau der Gonadotropine in den Gonaden, eine These, die seither unseres Wissens weder bestätigt noch widerlegt worden ist. Achilles und Sturgess (22) beschrieben 1949 ebenfalls eine starke Luteinisierung des Milzovares, führten jedoch die LH-Ausschüttung auf Spaltprodukte der Hormone zurück. Bei gleichzeitiger Implantation eines Ovars in die Milz und eines anderen in das Ohrläppchen der Ratte sind die von der Leber gebildeten Spaltprodukte aber ebenfalls im Körper vorhanden, doch fand Kempff (20) in diesem Fall nie eine Luteinisation. Die Theorie der Spaltprodukte ist daher allgemein verlassen.

In umfassenden Arbeiten fanden Desclin und Kempff (23) in den Jahren 1950—1952, dass bei völlig isoliertem Milzovar dieses vollständig luteinisiert war. Die Hypophyse war dabei vom Kastratentyp mit Hypersekretion von FSH und ganz besonders LH. Die vermehrten basophilen Zellen waren vakuolisiert, die eosinophilen unverändert. Bei geringen Adhäsionen zwischen Implantat und Bauchwand, wobei eine mässige oestrogene Aktivität desselben über den grossen Kreislauf angenommen werden kann, fanden sie eine normale Hypophyse mit granulierten basophilen Zellen, das FSH im Gleichgewicht mit dem Ovar in normaler Menge abgesondert, das LH jedoch gänzlich fehlend. Demzufolge haben wir im implantierten Ovar eine Follikelreifung ohne Luteinisierung. Es scheint diesen Autoren als bewiesen, dass Oestrogen in kleinen Mengen die Sekretion des LH bremst und sie versuchen damit die ganze präovulatorische Phase des Eierstockzyklus zu erklären.

Andererseits fand Hohlweg (24) schon 1934, dass schon eine einzige hohe Dosis von Oestradiol bei unreifen Ratten das vorzeitige Erscheinen von Gelbkörpern zur Folge hatte. Gleiche Resultate wurden von Desclin (25), Wolfe (26) und anderen erzielt, während Nelson und Merkel (27) Zweifel daran zeigten. Kempff fand aber gleiche Ergebnisse wie Hohlweg. Es scheint daher festzustehen, dass hohe Dosen Oestrogen die Befreiung von LH durch den Vorderlappen provozieren. Auch diese Tatsache verwenden Desclin und Kempff zur Erklärung der zweiten Phase des ovariellen Zyklus. Im Gegensatz zum Follikelhormon ist der Einfluss des Progesterons auf die Hypophyse gering (28).

Als Kuriosum sei noch erwähnt, dass beim Milzovar unter gleichzeitigen Gaben von LH im Implantat sowohl Luteome als auch seltener

Granulosazelltumoren erzeugt werden konnten. Bei nur einseitig kastrierten Tieren gelang dies nie (29).

Es scheint uns von höchstem Interesse, die Beziehungen der Nebennierenrinde zu den eben beschriebenen Milzimplantationen von Ovarien zu studieren. Seit dem epochemachenden Werk von Broster und Vines (30) über die Nebennieren 1933, wobei diese Autoren zum erstenmal den Begriff des adrenogenitalen Syndromes prägten, sind unzählige Arbeiten über die Tätigkeit der Nebennierenrinde als Erzeuger von Sexualhormonen erschienen, die über allen Zweifel erhaben sind. Hier möchten wir speziell auf die mikrochemischen Untersuchungen von Bush verweisen, der im Nebennierenvenenblut unter anderem auch die Sexualhormone direkt nachweisen konnte (30a). Schon Grollmann (31) beschrieb 1936 eine spezielle Zone, die er als X-Zone oder androgene Zone für die Virilisierungserscheinungen verantwortlich machte. Ein Beweis für die spezielle Tätigkeit dieser Zone konnte aber nie erbracht werden.

Während die Nebennierenrinde von grossen Tieren wie Kuh und Stier gonadotrope Substanzen enthält (32), wurde dies bei anderen Tieren nie festgestellt. Hingegen fanden Corey und Britton (33) bei adrenaletomierten Ratten ein Sistieren der zyklischen Brunsterscheinungen. Diese Tiere sind wohl in der Lage, Junge auszutragen (34), doch ist die Zahl der Würfe gegenüber normalen Tieren verringert (35). Dieser Effekt wird von Hydrocortison gehemmt, während Cortison und DOCA ohne Wirkung sind. Zuckermann und Long (36) beschrieben histologisch fassbare zyklische Schwankungen der Nebennierenrinde an kastrierten Affen mit Oestronsubstitution, die parallel zum Oestrus verliefen. An Ratten sinkt das Gewicht der Nebenniere in der ersten Woche nach der Kastration, um später jedoch zuzunehmen (37). Smith fand 1946 (38) vom durchschnittlich 56. Tag nach Ovariectomie an eine erhöhte Tätigkeit der Nebennierenrinde, die sich sowohl auf die Mineral- wie auch auf die Glucocorticoide erstreckte. Frantz, Kirschbaum und Casa (39) fanden bei kastrierten weiblichen Ratten Adenome der Nebennierenrinde, die grössere Mengen Oestrogen produzierten. Diese Arbeiten wurden von Woolley (40) bestätigt, der diese Nebennierenadenome, beziehungsweise Hyperplasien, hauptsächlich bei kastrierten weiblichen Mäusen fand. Bei einzelnen Mäusestämmen traten 6 Monate nach der Kastration sogar maligne Tumoren der Nebennierenrinde auf, die histologisch als Karzinom anzusprechen sind. In einer grösseren zusammenfassenden Arbeit fanden Houssay und Mitarbeiter (41) in neuester Zeit an grossen Serien von weiblichen Ratten, die ein Jahr nach der Kastration getötet wurden, ausnahmslos Nebennierenrindenverände-

rungen, die alle Übergänge zwischen Hyperplasie und Adenom zeigten. In der Hypophyse fanden sich Anhäufungen von basophilen Zellen, in einem grösseren Prozentsatz sogar Hyperplasie mit basophilem Charakter. Die sekundären Geschlechtsmerkmale, objektiv an Uterus und Vagina beurteilt, traten dank der Oestrogenproduktion in der Nebennierenrinde wieder auf.

Dass andererseits auch die Ovarien eine gewisse nebennierenähnliche Wirkung haben, zeigten erstmals Thorn und Engle (42), die 1938 adrenaletomierten Hunden Progesteron verabreichten und eine deutlich verlängerte Überlebenszeit beobachteten. Dabei normalisierte sich zu einem gewissen Grade hauptsächlich der Mineral- und Wasserstoffwechsel. Gleiche Resultate erhielt Bourne (43) bei Versuchen mit Ratten. Friedgood und Foster (44) beschrieben sowohl bei adrenalinsuffizienten als auch bei adrenaletomierten weiblichen Katzen grössere Luteinzysten in den Ovarien, von denen sie auch eine lebensverlängernde Wirkung annahmen. Dementsprechend fand auch Collings (45), dass trächtige oder pseudo-gravide Katzen nach Adrenaletomie länger überleben als normale Vergleichstiere.

Wohl entscheidend wurden diese Versuche 1948 von Hill (46) bestätigt, der adrenaletomierten Ratten ein Ovar ins Ohr verpflanzte und beobachtete, wie diese Tiere am Leben blieben. Er schloss daraus, dass unter tiefer Temperatur das Ovar in der Lage ist, die Nebennierenrinde wenigstens teilweise zu substituieren.

Berücksichtigen wir nun einige Hinweise über die Rolle, welche die Hypophysenhormone in diesem Zusammenhang spielen. Albright (47) fand 1947 Hyperplasie der Nebennierenrinde nach massiver Zufuhr von LH. Dabei sollen unter LH-Einfluss vermehrte Mengen des von ihm n-Hormon genannten Stoffes abgegeben werden (n-Hormon = Androgen). Dabei ist es interessant, dass schon Bimes (48) 1943 bemerkte, dass ein aktives Corpus luteum die Funktion der Nebennierenrinde hemmt. Ob daraus Rückschlüsse auf eine eventuelle Nebenniereninsuffizienz beim Menschen im Beginn der Gravidität erlaubt sind, soll hier nicht besprochen werden. Snyder und Wegman (49) machten ähnliche Versuche an Hamstern. Sie verglichen drei Gruppen Tiere:

1. Adrenaletomierte Männchen
2. Adrenaletomierte und kastrierte Weibchen
3. Nur adrenaletomierte Weibchen

Während die Tiere der beiden ersten Gruppen wie gewöhnlich rasch starben, überlebten die nur adrenaletomierten Weibchen etwas länger. Bei diesen

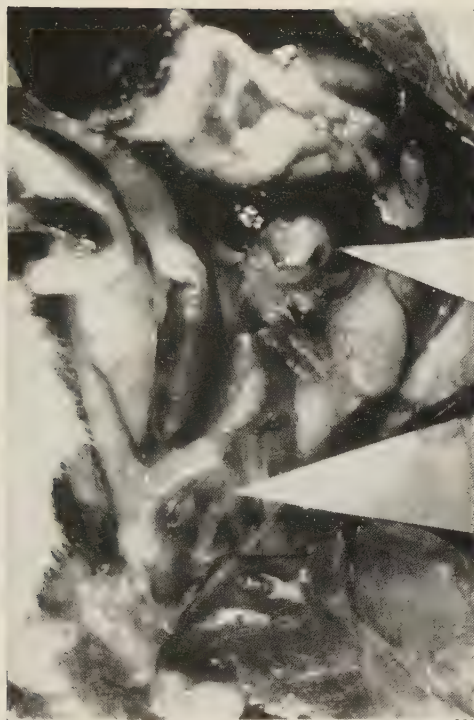


Abbildung 1

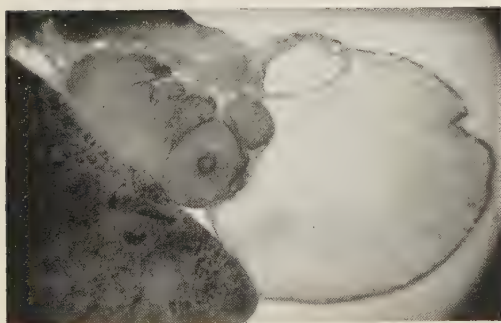


Abbildung 2

Milzimplantation eines Ovars bei kastrierter Ratte,
leichte Verwachsungen



Abbildung 3

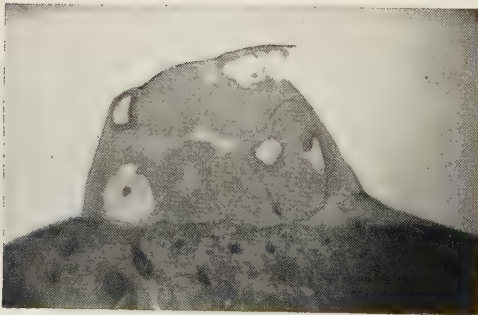


Abbildung 4

Milzimplantation eines Ovars bei kastrierter Ratte,
keine Verwachsungen

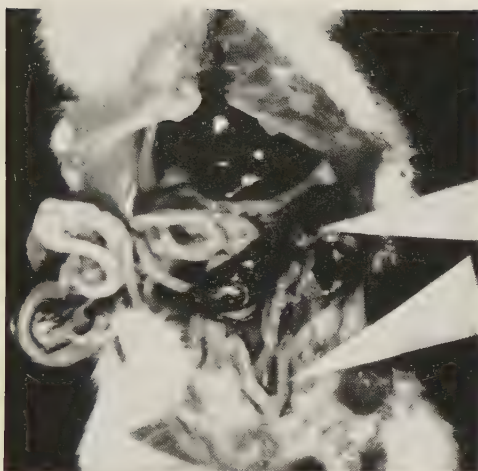


Abbildung 5

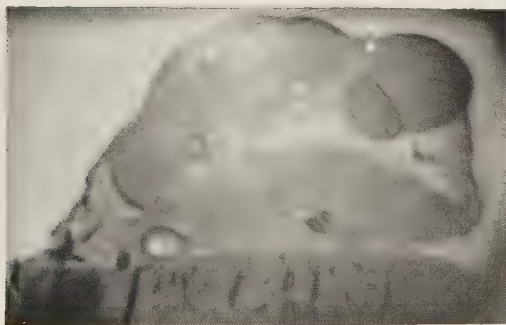


Abbildung 6

Milzimplantation eines Ovars bei kastrierter und adrenaletomierter Ratte,
leichte Verwachsungen



Abbildung 7

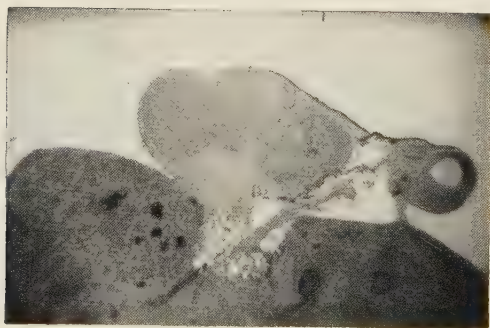


Abbildung 8

Milzimplantation eines Ovars bei kastrierter und adrenaletomierter Ratte,
keine Verwachsungen

Tieren fand sich ein verlängerter Metoestrus mit Bildung von Gelbkörpern, deren erhöhte Progesteronabgabe günstig gewirkt haben soll. Diese Autoren kommen zum Schluss, dass beim normalen Tier die Corticoide die Abgabe von LH durch die Hypophyse hemmen und dass wir deshalb beim adrenaletomierten Weibchen vermehrte Corpora lutea haben. Nach Alloiteau und Courvoisier (50) hemmen die Corticoide auch das FSH, z. B. genügten 10 mg/d Cortison bei Ratten, um Oestrus und Verhornung der Vaginalepithelien zu verhindern. Lichten und Mitarbeiter (51) implantierten bei kastrierten Ratten ein Ovar in die Milz und führten 2—4 Wochen danach die Adrenalectomie aus. Auch sie fanden verlängerte Lebensdauer bei luteinem Gewebe im Milzovar.

Ob das nach der Adrenalectomie vermehrt ausgeschüttete ACTH (18) eine direkte Wirkung auf die Gonaden hat, kann vorläufig noch nicht sicher beurteilt werden. Dass das ACTH eine extraadrenale Wirkung haben soll, wurde von Ingle (52) nach sehr schöner Versuchsanordnung postuliert. Brimblecombe und andere (53) fanden nach sehr massiven Gaben von ACTH an Ratten bei den männlichen Tieren eine Stimulierung der Testis, bei den Weibchen eine Hemmung der Follikelreifung. Diese Erscheinungen lassen sich aber eher durch vermehrte Abgabe der Androgene der Nebenniere als durch direkte Wirkung des ACTH auf die Gonaden erklären.

Houssay und Mitarbeiter (41) fanden von ACTH eine rein trophische Wirkung auf die Nebennierenrinde, während die Oestrogenproduktion durch die Nebennierenrinde bei Kastraten nur durch das Gonadotropin gesteuert werden soll. Im Gegensatz dazu sei aber auf die heute allgemein gültige Auffassung hingewiesen (54), wonach sowohl Glucocorticoide als auch Androgene vom ACTH abhängig sind, kaum aber die Mineralcorticoide.

Problemstellung

Bei den in der Literatur angegebenen Versuchsanordnungen für Milzimplantation von Ovarien bestanden unseres Erachtens zwei mögliche Fehlerquellen:

- a) Durch Adhäsionen zwischen Implantat und Bauchwand. Dies versuchen wir durch sehr sorgfältiges Vorgehen bei der Operation zu vermeiden.
- b) Durch oestrogene Beeinflussung aus der Nebenniere. Um dies auszuschalten führten wir die *gleichzeitige* Adrenalectomie durch.

Eigene Versuche

Für unsere Versuche verwendeten wir geschlechtsreife junge weibliche Ratten von ca. 130—180 g Gewicht und zwar in vier nebeneinander geführten Versuchsreihen:

Serie 1: Nur adrenalektomierte Ratten

Serie 2: Adrenalektomierte plus kastrierte Ratten

Serie 3: Kastrierte Ratten mit Milzovar (In Serie 3a auf andere Art operiert)

Serie 4: Kastrierte und adrenalektomierte Ratten mit Milzovar (In Serie 4a auf andere Art operiert)

Operationsmethoden

Kastration und Adrenalektomie brauchen wir nicht näher zu beschreiben. Bei der Milzimplantation stellte sich das Problem, die Milz mit dem Implantat möglichst weit vom Vernarbungsprozess der Wunde entfernt zu halten. Wir gingen zunächst so vor, dass wir von einem medialen dorsalen Hautschnitt aus die Muskulatur rechts möglichst nahe der Wirbelsäule durchtrennten, je nach Serie Ovar oder Ovar plus Nebenniere entfernten und das so gewonnene Ovar präparierten und in körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrten. Auf der linken Seite gingen wir gleich vor, nur zogen wir dort auch noch die Milz am Mesosplenium aus der Wunde heraus, ritzten sie mit einem Skalpell an und versenkten das präparierte Ovar in diesem Schnitt. Danach liessen wir die Milz wieder in die Tiefe zurückgleiten. Zur Naht verwendeten wir Catgut, an Stelle eines Verbandes wurde Mastisol auf die Wunde gestrichen. Als Narkosemittel benützten wir Äther. Obwohl man bei Ratten bekanntlich nicht aseptisch arbeiten muss, desinfizierten wir doch im Hinblick auf bessere Wundheilung Handschuhe und Instrumente durch Einlegen in 70 % Alkohol.

Bei der geringen Zahl der uns zur Verfügung stehenden Tiere hatten wir mit dieser Methode zu viele Versager, indem von den 10 Tieren der Serien 3 und 4 keines ganz ohne und nur vier mit ganz leichten Verwachsungen waren. Daher operierten wir je vier Ratten als Serie 3a und 4a nach einer neuen Methode. Wir führten zunächst nur die Kastration (bzw. Kastration plus Adrenalektomie) *links* aus und warteten 3—4 Wochen bis zum völligen Abheilen dieser Wunden. Nach Ablauf dieser Frist kastrierten

(bzw. kastrierten und adrenaletomierten) wir rechts. Zur Milzimplantation dieses so gewonnenen Ovars benutzten wir einen Schnitt, der ventral-medial die Bauchhöhle eröffnete und dadurch sehr weit von der Milz entfernt lag. So kam das Implantat nie in die Nähe einer frischen Wunde. Von diesen acht Tieren zeigten endlich zwei keinerlei und zwei weitere nur sehr geringe Verwachsungen.

Die adrenaletomierten Ratten erhielten jeden 2. Tag 1 ccm physiologische Kochsalzlösung subcutan gespritzt, eine Verfütterung von Kochsalz im Trinkwasser liess sich nicht durchführen. Von insgesamt 28 adrenaletomierten Tieren starben 13 innerhalb einer Woche, die übrigen konnten 3 Wochen und länger am Leben erhalten werden. Ganz schlechte Resultate hatten wir in der Serie 2 mit kastrierten und adrenaletomierten Tieren ohne Milzimplantat.

Bei sämtlichen Ratten wurden im Abstand von 2—4 Tagen Vaginalabstriche gemacht. Zur Frage der Oestrogenwirkung wurde daneben aber immer auch das makroskopische und mikroskopische Aussehen des Genitaltraktes berücksichtigt.

Befunde

Serie 1. (Adrenaletomierte Tiere)

Von den adrenaletomierten Tieren wurde eines, das während 9 Wochen am Leben erhalten werden konnte, ganz aufgearbeitet. Trotz sehr genauer Sektion fanden wir bei diesem Tier keine accessorischen Nebennieren. An Hand der Vaginalabstriche stellten wir einen Dioestrus fest; nach 4 Wochen erholte sich das Tier etwas und zeigte von da an einen Zyklus mit Oestrus ca. alle 8 Tage. Es wurde im Moment des Dioestrus vergast und sezirt. Wir fanden einen Uterus von normaler Grösse sowie auffallend grosse, stark durchblutete Ovarien. Die histologische Untersuchung ergab normale Wanddicke des Uterus, das Vaginalepithel dem Dioestrus entsprechend. Die Ovarien bestanden neben wenigen Primärfollikeln und 2 Graafschen Follikeln zur Hauptsache aus grossen, gut durchbluteten Corpora lutea. Eine derartige Ovarialveränderung nach Adrenaletomie konnten wir in der endocrinologischen Literatur nirgends beschrieben finden. Nach dem im allgemeinen Teil Gesagten lässt sich die lange Überlebensdauer des adrenaletomierten Tieres sehr wohl mit dieser starken Luteinisierung in Zusammenhang bringen.

Serie 2. (Adrenalektomierte und kastrierte Tiere)

Wie schon erwähnt, hatten wir in dieser Serie nur sehr wenig überlebende Tiere. Ein Zyklus bestand nicht mehr, die Tiere waren in ständigem Anoestrus und zeigten makro- und mikroskopisch stärkste Atrophie von Uterus und Vagina.

Serie 3. (Milzimplantation, einzeitig operiert)

Die Tiere wurden 6 Wochen nach der Operation geopfert. Zwei davon, mit nur minimen Verwachsungen, wurden aufgearbeitet. Aus den Abstrichen ergab sich für beide Tiere ein Dioestrus von ca. 3 Wochen und dann ein unregelmässiger Zyklus mit schwach angedeutetem Oestrus.

Das erste Tier (Ratte 11) zeigte makroskopisch in der Milz ein weissliches zystisches Gebilde von ca. 6 mm Durchmesser. Der Uterus war makroskopisch und mikroskopisch hypertrophiert. In der Vagina fand sich ein niedriges, leicht verhorntes Epithel, im Lumen noch einige Schollen, da das Tier im Metoestrus getötet wurde. Das Milzovar zeigt mikroskopisch einige Primärfollikel sowie mehrere grössere Corpora lutea, daneben eine grosse mit wässriger Flüssigkeit gefüllte Zyste.

Das zweite Tier (Ratte 13) zeigte makroskopisch einen eher kurzen und plumpen Uterus. Das Milzovar — ca. 5 mm im Durchmesser — bestand etwa zur Hälfte aus einer hellen Zyste, zum Rest aus dichtem Gewebe (Abb. 1). Mikroskopisch sah man eine starke Atrophie des Uterus, in der Vagina ein dickes unverhorntes Plattenepithel, entsprechend dem Dioestrus, in welchem das Tier geopfert wurde. Das Milzovar (Abb. 2) zeigt eine Partie, die aus massiven z. T. hämorrhagischen Gelbkörpern besteht. Ein anderer Teil besteht aus einer kleineren und einer grossen Zyste mit wässrigem Inhalt.

Bei beiden Tieren fanden sich sichere wenn auch nur geringgradige Adhäsionen. Während Kempff in analogen Fällen eine reine Follikelhyperplasie ohne Luteinisierung fand, waren bei unseren Tieren, besonders beim zweiten Fall (Ratte 13), neben den Follikelzysten doch einige stark ausgebildete Gelbkörper vorhanden. Dieses Phänomen versuchten wir durch die Annahme zu erklären, dass die Adhäsionen erst später genügend vaskularisiert wurden, um einen genügenden Hormonaustausch zu gestatten.

Serie 3a. (Milzimplantation, zweizeitig operiert)

Wir erhielten ein Tier ohne jedwelche Adhäsionen. Dementsprechend fanden wir auch in den Vaginalabstrichen immer ein Stadium des Anoestrus. Das Tier wurde nach 6 Wochen geopfert (Ratte b). Makroskopisch im-

ponierte in der Milz ein solider gelblichroter Pfropf von ca. 4 mm Durchmesser, der nicht die geringsten Verwachsungen mit der Bauchwand zeigte (Abb. 3). Der Uterus war dünn und fadenförmig, ein Bild deutlicher Atrophie. Mikroskopisch ist der Uterus, dem makroskopischen Befund entsprechend, stark atrophisch. Die Vagina ist nur mit einem sehr niedrigen Epithel ausgekleidet. Das Milzovar besteht fast ausschliesslich aus Corpora lutea, nur ganz vereinzelt sind noch Follikel vorhanden. (Abb. 4)

Serie 4. (Ovarimplantation und Adrenalektomie, einzeitig operiert)

In dieser Serie arbeiteten wir zwei Tiere auf, bei denen wir nach der Art der vaginalen Abstriche, die erst nach 3½ bzw. 4 Wochen einen angedeuteten Oestrus erkennen liessen, auf nur geringe Verwachsungen schlossen. Die Tiere wurden nach 4 Wochen geopfert. Beim ersten dieser Tiere (Ratte 22) fanden wir makroskopisch in der Milz ein eher kleines und flaches Gebilde von hellgelblichroter Farbe. Der Uterus war im Vergleich zum normalen nur mässig atrophisch. Mikroskopisch fanden wir eine leichte Atrophie des Uterus, in der Vagina ein mittelhohes noch leicht verhorntes Plattenepithel, da das Tier zwei Tage nach angedeutetem Oestrus getötet wurde. Das Milzovar zeigt trotz den leichten Adhäsionen eine ziemlich starke Ausbildung der Corpora lutea, nur ganz vereinzelt kleine Follikel.

Beim zweiten Tier (Ratte 25) waren die Adhäsionen wesentlich geringer. Hier trat der Oestrus im Vergleich zum anderen Tier auch ½ Woche später auf und verlief ebenfalls nur angedeutet. Makroskopisch fanden wir in der Milz ein kugeliges dunkelrotgelbes Gebilde von ca. 4 mm Durchmesser; der Uterus war relativ stark atrophisch (Abb. 5), jedoch nicht in dem Masse wie bei kastrierten Tieren. In der ebenfalls leicht atrophischen Vagina befindet sich ein niedriges Epithel mit vereinzelt Hornschuppen. Das Milzimplantat zeigt grosse, stark ausgebildete Corpora lutea, z. T. leicht hämorrhagisch, die fast das gesamte Ovar ausfüllen; daneben finden sich nur zwei ganz kleine Primärfollikel. (Abb. 6)

Im Vergleich zu den nicht adrenalektomierten Versuchstieren der Serie 3 fällt bei diesen beiden Ratten, die ja ebenfalls leichte Verwachsungen zeigten und in bezug auf oestrogene Wirkung im Körperkreislauf denen der Serie 3 parallel gesetzt werden können, die bedeutend stärkere Luteinierung des Milzovars auf.

Serie 4a. (Ovarimplantation und Adrenalektomie, zweizeitig operiert)

Ein Tier (Ratte d) zeigte in den vaginalen Abstrichen nie eine oestrogene Wirkung und bei der Sektion nach 4 Wochen auch keinerlei Adhäsionen.

Makroskopisch zeigte diese Ratte eine starke Atrophie des Genitaltraktes, in der Milz ein rundes höckeriges Gebilde von bräunlicher Farbe und einem Durchmesser von ca. 3 mm. (Abb. 7) Das mikroskopische Bild bestätigt die starke Atrophie des Uterus und der Vagina. Das Milzovar besteht vollständig aus Corpora lutea. (Abb. 8)

Besprechung

Der auffallendste Befund bei unseren Versuchen ist die viel stärkere Luteinisierung der Ovarien, bzw. Milzovarien, bei gleichzeitig adrenaletomierten Tieren als bei nicht adrenaletomierten Vergleichstieren. Im übrigen bestätigten wir die Resultate, die Kempff (20) bei seinen grossen Versuchsreihen erzielte.

Bei vorsichtiger Deutung unserer Ergebnisse müssen wir vor allem folgende Möglichkeiten in Betracht ziehen:

- a) Das nach Wegnahme der Nebennieren vermehrt ausgeschiedene ACTH hat eine direkte Wirkung auf das Ovar, indem es in diesem zur Luteinisierung stimuliert.
- b) Nach Wegnahme der Nebenniere mit ihren Corticoiden fällt eine Hemmung der Ausscheidung der gonadotropen Hormone, insbesondere des LH, hinweg, was wiederum zur Luteinisierung führt.

Um weitere Kriterien zugunsten einer dieser beiden Möglichkeiten aufzustellen, müssten noch ausgedehnte Versuche angestellt werden. Wir hoffen, dass uns dies in einem späteren Zeitpunkt möglich sein wird.

Zusammenfassung

Kastrierte Ratten mit Ovarimplantation in die Milz zeigten bei leichten Adhäsionen zwischen Bauchwand und Implantat vereinzelte Corpora lutea und Follikel sowie einzelne grosse Follikelzysten. Bei fehlenden Adhäsionen bestand das Implantat neben sehr wenigen kleinen Follikeln hauptsächlich aus Corpora lutea.

Entsprechende Ratten mit gleichzeitiger Adrenaletomie zeigten bei leichten Adhäsionen eine bedeutend stärkere, ohne Adhäsionen eine fast vollständige Luteinisierung.

Literaturverzeichnis

1. Evans und Long: Anat. Rec. 1922, 23, 19.
2. Aschheim: Zeitschr. für Geburtsh. u. Gynäkol. 1926, 90, 387.
3. Desclin: Ann. Endocrinol. 1952, 13, 137.
4. Desclin: C. R. Soc. Biol. 1948, 142, 1436.
5. Aron: La Fonction Lutéale, Paris 1954, 49.
6. Lauson, Golden und Severinghaus: Endocrinol. 1939, 25, 47.
7. Brouha: Arch. intern. Physiol. 1930, 33, 1.
8. Lipschütz: C. R. Soc. Biol. 1933, 112, 1272.
9. Greep und Jones: Rec. Progr. in Hormone Research 1950, 5, 197.
10. Bert: Journ. Anat. et Physiolog. 1862, 1, 69.
11. Sauerbruch und Heide: Münch. med. Wochenschr. 1908, 1, 4.
12. Nissen: Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1925, 251.
13. Christensen: Acta pathol. et microbiol. Scand. Suppl. 22, 1935.
14. Biddulph und Meyer: Proc. Soc. exp. Med. 1946, 63, 92.
15. Zondek: Scand. Arch. Physiol. 1934, 70, 133.
16. Samuels u. McColley: Univ. of Utah, Salt Lake City, 1941.
17. Lipschütz: Nature, London, 1946, 157, 551.
18. De Pasqualini und Manzini: Revista de la Sociedad Argent. de Biolog. 1950 Vol. 26 No. 5 und 6, 1951 Vol. 27 No. 1 und 2.
19. Biskind u. Biskind: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1944, 55, 176.
20. Kempff: Arch. de Biologie 1950, 61, 501.
21. Heller et al.: Fed. Proc. 1946, 5, 43.
22. Achilles und Sturgess: Endocrinology 1951, 49, 720.
23. Desclin: Ann. Endocrinol. 1952, 13, 137.
24. Hohlweg: Klin. Wochenschr. 1934, 13, 92.
25. Desclin: C. R. Soc. Biol. 1935, 120, 526.
26. Wolfe: Proc. Soc. exp. Med. and Biol. 1935, 32, 1189.
27. Nelson und Merckel: Anat. Rec. 1940, 76, 391.
28. Meyer: Rec. Progr. in Hormone Research 1950, 5, 257.
29. Biskind, Bernstein u. Gaspe: Cancer Res. 1953, 13, 216.
30. Broster u. Vines: The Adrenals, London 1933.
- 30a. Bush: Schweiz. med. Wchschr. 1955, 85, 645.
31. Grollmann: Adrenals, London 1936.
32. Hoffmann: Endokrinologie 1938, 20, 223.
33. Corey u. Britton: Am J. Physiol. 1934, 107, 207.
34. Silvestroni: Sperimentale 1936, 90, 201.
35. Cupps: Endocrinology 1955, 57, 1.
36. Zuckermann u. Long: Nature, London, 1937, 1106.
37. Watermann: Acta brev. Neerl. 1939, 9, 263.
38. Smith: Fed. Proc. 1946, 5, 97.
39. Frantz, Kirschbaum u. Casa: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1947, 66, 645.
40. Woolley: Rec. Progr. in Hormone Research 1950, 5, 383.

41. Houssay et alt.: Schweiz. med. Wchschr. 1955, 85, 291.
42. Thorn u. Engle: Am. J. exp. Med. 1938, 68, 299.
43. Bourne: Brit. J. Physiol. 1939, 95, 12.
44. Friedgood u. Foster: Am. J. Physiol. 1938, 123.
45. Collings: Endocrinology 1941, 28, 75.
46. Hill: Endocrinology 1948, 42, 339.
47. Albright: Rec. Progr. in Hormone Research 1947, I, 323.
48. Bimes: Presse Med. 1943, 278.
49. Snyder u. Wegmann: Endocrinology 1951, 49, 205.
50. Alloiteau u. Courvoisier: C. R. Soc. Biol. 1953, 147, 553.
51. Lichton, Goldblatt u. Stolpe: Endocrinology 1953, 52, 546.
52. Ingle: J. Clin. Endocrin. Metabol. 1952, 12, 1601.
53. Brimblecombe, Halkerston u. Reiss: J. Endocrin. 1954, 10, 291.
54. Gaunt, Renzi u. Chart.: J. Clin. Endocrin. 1955, 15, 621.

Gedruckt in Westdeutschland

